

тяжесть в правом подреберье, повышенная утомляемость, носовые кровотечения, кожный зуд. Объективно выявлены: гепатомегалия у 15 детей (51,7%), спленомегалия — у 4 детей (13,8%), капиллярит — у 6 детей (20,7%), расширенная венозная сеть — у 4 детей (13,8%).

Фаза иммунной толерантности определена у 10 пациентов (34,5%), фаза иммунной активности — у 12 детей (41,4%), фаза иммунного контроля — у 4 детей (13,8%); у 3 (10,3%) пациентов констатирован вероятно HBeAg-негативный ХГВ.

По данным ультразвуковой доплерографии сосудов системы воротной вены выявлены следующие патологические особенности: гепатомегалия — 12 детей (41,4%), расширение воротной вены — 4 ребенка (13,8%), спленомегалия — 9 детей (31%), увеличение диаметра селезеночной вены — 5 детей (17,24%), нарушение скорости потока в воротной (9 детей, 31%) и селезеночной венах (10 детей, 34,5%), увеличение лимфоузлов в области ворот печени — 4 ребенка (13,8%), снижение/отсутствие реакции на фазы дыхания верхней брыжеечной вены — 1 ребенок (3,35%), расширение верхней брыжеечной вены — 1 ребенок (3,35%), гиперэхогенная ткань в воротах печени — у 1 ребенка (3,35%), асцит и анастомозы выявлены также у 1 ребенка (3,35%).

Пункционная биопсия печени проведена 15 детям. Выявлены все стадии фиброза и все степени активности. Отсутствие фиброза наблюдали у 5 детей (33,3%) (D_1 — 1 чел., D_3 — 4 чел.), фиброз 1 стадии — у 3 детей (20%) (D_2 — 2 чел., D_3 — 1 чел.), фиброз 2 стадии — у 4 (26,7%) (D_1 — 1 чел., D_2 — 1 чел., D_3 — 2 чел.), фиброз 2–3 стадии — у 1 ребенка (6,7%) (D_3), фиброз 3–4 стадии — у 1 ребенка (D_2) (6,7%), цирроз — также у 1 (6,7%) (D_3). По результатам морфологического исследования минимальная активность процесса констатирована у 8 (53,3%) пациентов (D_1 — 1 чел., D_2 — 1 чел., D_3 — 6 чел.), слабая — у 4 (26,7%) детей (D_1 — 1 чел., D_2 — 1 чел., D_3 — 2 чел.), умеренная — у 3 (20%) (D_2 — 2 чел., D_3 — 1 чел.).

Среди пациентов с ХГВ с генотипом D ВГВ завершили ПВТ 18 пациентов (D_1 — 2 ребенка, D_2 — 6 детей, D_3 — 10 детей), из них 13 детей — с ХГВ в исходе вероятно врожденного ГВ. Продолжают получать ПВТ 5 детей, готовятся к терапии двое, у 4 детей отсутствуют показания к ПВТ. Длительность ИФН-терапии составила 6,5 месяцев (колебалась от 3 до 14 месяцев), терапии ламивудином — 14,4 месяца (колебалась от 11 до 19 месяцев), комбинированной терапии — 10,5 месяцев (длилась 9 и 12 месяцев).

Использованные схемы завершенных курсов ПВТ: лекарственные средства (ЛС) группы стандартного ИФН- α — 10 детей (в исходе вероятно врожденного ГВ 9 детей), ламивудин — 8 детей (в исходе вероятно врожденного ГВ 3 ребенка), комбинированная терапия (ЛС группы стандартного ИФН- α + ламивудин) — у двоих детей (в исходе вероятно врожденного ГВ 1 ребенок). Ни у одного ребенка, получавшего ИФН-терапию (D_2 — 3 чел., D_3 — 7 чел.), не достигнут первичный вирусологический ответ (ВО); у троих детей из данной группы достигнута клинико-биохимическая ремиссия. В группе терапии ламивудином у 4 из 8 детей (D_2 — 2 ребенка, D_3 — 2 ребенка) достигнут ВО, сероло-

гический (СО) и биохимический (БО) ответ, при этом у одного ребенка произошла сероконверсия по HBsAg (полный ВО). У одной девочки с генотипом D_3 имел место HBeAg-негативный ХГВ в исходе вероятно врожденного ГВ, лабораторно подтверждена приобретенная резистентность ВГВ к ламивудину, использованному в течение 18 месяцев, обусловленная низкой приверженностью и длительностью терапии, отмечено прогрессирующее течение заболевания с формированием цирроза печени. В группе с использованием комбинированной терапии у 2 детей (оба D_2) ВО и СО не достигнуты, БО констатирован у одного ребенка (у второго ребенка отсутствовала биохимическая активность на старте терапии).

Выводы. Выявлена преимущественная циркуляция генотипа D (87,9%) ВГВ у детей с ХГВ с преобладанием субтипа D_3 (48,28%). Хроническая ВГВ-инфекция диагностирована в различные стадии заболевания, преимущественно в фазе иммунной активности (41,4%). При этом выявлены различные морфологические степени активности и стадии фиброза. Максимальная эффективность (50%) терапии достигнута в группе с использованием ламивудина. Показана низкая эффективность терапии ХГВ у детей ЛС группы стандартного ИФН- α и комбинированной терапии, по сравнению с нуклеозидным аналогом — ламивудином, что, по-видимому, определено особенностями генотипа D инфицирующего вируса [1, 3].

Литература

1. M. Paganelli, X. Stephenne, E. M. Sokal. Chronic hepatitis B in children and adolescents // Journal of Hepatology 2012 vol. 57. — P. 885–896.
2. Chih-Lin Lin, Jia-Horng Kao. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances // Journal of Gastroenterology and Hepatology (2011). — Vol 26. — P. 123–130.
3. Fung S.K., Lok A.S. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? // Hepatology. — 2004. — Vol 40. — P. 790–792.

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК, АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ОПИСТОРХОЗА

Зорина В.В.¹, Мицура В.М.², Жмакин Д.А.³, Кужель Д.К.¹, Бекиш В.Я.¹

1. УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Беларусь
2. УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь
3. УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

Лечение описторхоза проводят в зависимости от тяжести состояния и интенсивности инвазии либо в стационаре, либо в условиях поликлиники. Основным этиотропным препаратом является празикван-

тель (билтрицид, азинокс), который назначают в три приема в течение 1 дня в суточной дозе 40—75 мкг/кг. Эффективность терапии празиквантелом составляет 70—80%. Однако, празиквантель в терапевтических дозах вызывает рост гиперплоидных лимфоцитов, клеток с хромосомными aberrациями у человека и свиней, а также микроядродержащих клеток в эмбрионах сирийских хомячков [1]. L.A. Herrera et al. при использовании гель-электрофореза изолированных клеток установили, что празиквантель вызывает повреждения ДНК в культуре фибробластов V-79 китайских хомячков и лимфоцитов периферической крови человека [2].

Цель исследования — изучить влияние комбинированного лечения описторхоза человека, включающего специфическую (празиквантель), патогенетическую (ибупрофен) и антиоксидантную (витамины С, Е, β-каротин с Se) терапии, на уровни первичных повреждений ДНК, числа апоптотических клеток и на основе этого разработать комбинированный метод лечения заболевания.

Клинические исследования проводились на базах Гомельской, Гродненской и Витебской областных инфекционных больниц в 2010—2012 гг. Под наблюдением находилось 28 пациентов с описторхозом в возрасте от 32 до 56 лет (16 мужчин и 12 женщин).

Все пациенты предъявляли жалобы на чувство тяжести, боли, расприражения в эпигастральной области, правом подреберье. Диагноз «описторхоз средней тяжести» был выставлен на основе клинико-эпидемиологического, копрологического и иммуноферментного анализа. Все пациенты имели стойкую эозинофилию 15—58%, лейкоцитоз 50—60×10⁹/л, увеличение СОЭ до 20—40 мм/час. В сыворотке крови повышалась активность трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, увеличение прямого билирубина. При пальпаторном и ультразвуковом исследовании внутренних органов у пациентов была выявлена гепатомегалия.

Описторхоз был подтвержден иммуноферментным анализом при использовании наборов «Описторх-IgG — ИФА — БЕСТ» для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к антигенам описторхисов в сыворотке крови Vector-Best. До лечения у 20 пациентов титр антител к описторхозному антигену составил 1: 800 и у 8 — 1: 1200. Контрольное определение титра антител у пациентов с описторхозом проводилось через 35—45 дней после лечения.

Для лечения описторхоза были использованы следующие препараты: празиквантель (Билтрицид) в таблетках по 600 мг (Германия); витаминный антиоксидантный комплекс «АОК-Se» фирмы «Малкут» (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β-каротина и 20 мкг селена; ибупрофен фирмы «Pofla» (Польша) в таблетках по 200 мг.

Пациенты были разделены на три группы. Первая (8 человек) получала монотерапию празиквантелом, вторая (10 человек) — комбинированную терапию празиквантелом с ибупрофеном, третья (10 человек) — комбинированную терапию празиквантелом с ибупрофеном и витаминным комплексом с селеном. Во всех группах празиквантель назначали однократно в суточной дозе 70 мг/кг, ибупрофен — в течение 3-х дней по таблетки 4 раза в день и витаминный антиоксидантный комплекс — в течение

3-х дней (1 таблетка в день).

Для оценки эффективности лечения учитывались следующие показатели: регресс основных проявлений заболевания (эозинофилия периферической крови, увеличение размеров печени, биохимические показатели крови); выделение яиц кошачьего сосальщика с фекалиями; уровни первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток. У всех пациентов до, и через 3 дня после лечения изучали методом щелочного гель-электрофореза изолированных клеток уровни щелочно-лабильных сайтов, одноцепочечных разрывов ДНК лейкоцитов периферической крови и апоптотических клеток. В качестве негативного контроля использовались данные 10 доноров крови.

Инвазия кошачьими сосальщиками у человека сопровождаются генотоксическим и цитотоксическим эффектами в лимфоцитах периферической крови пациентов, которые характеризуются ростом количества одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК до 5,16% и апоптотических клеток до 3,4%. Применение монотерапии празиквантелом для лечения описторхоза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови пациентов, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Монотерапия празиквантелом не изменяет высокий уровень апоптотических клеток. После лечения одним празиквантелом у 50% пациентов с описторхозом сохраняются жалобы на боли в правом подреберье, тошноту, высокие уровни эозинофилии, СОЭ, активности щелочной фосфатазы, титр антител к описторхозному антигену, наблюдается увеличение прямого билирубина, сохраняется гепатомегалия. В фекалиях обнаруживаются яйца описторхисов. В связи с этим половине пациентов с описторхозом необходимо проведение повторного курса монотерапии празиквантелом. Применение для лечения описторхоза празиквантеля с ибупрофеном элиминирует генотоксический эффект инвазии, но не устраняет ее цитотоксический эффект. После лечения празиквантелом с ибупрофеном, у 20% пациентов сохраняются жалобы на боли в правом подреберье, эозинофилия, высокие уровни активности щелочной фосфатазы, титров антител к описторхозному антигену. В фекалиях обнаруживаются яйца описторхисов. В связи с этим, им через 30 дней был проведен повторный курс лечения празиквантелом с ибупрофеном. Высокой клинической эффективностью обладает комбинированное лечение описторхоза празиквантелом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β-каротин с Se. После лечения все пациенты жалоб не предъявляли, общий и биохимический анализы крови были в норме, антитела к описторхозному антигену не обнаруживались. В фекалиях яйца описторхисов не выявлялись. Повторного назначения комбинированной терапии не потребовалось. Эта схема терапии эффективно защищает геном пациентов с описторхозом, так как приводит к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови.

На основании проведенных исследований в рамках выполнения темы задания ГНТП 03.01 «Изучить на основе нанотехнологий особенности патогенеза и разработать эффективные способы лечения и диагностики трихинеллеза, описторхоза и трихоцефалеза человека» (2011—2015, № гос. регистрации 20114734 от 16.11.2011) были разработаны и утверждены Министерством здравоохранения инструкции по при-

менению на "Комбинированный метод лечения описторхоза" (Утв. 11.06.13 г. МЗ РБ, рег. № 045—0413).

Литература

1. Montero, R. Genotoxic activity of Praziquantel Montero R., Ostrowsky P. // Rev. in Mutat. Res. — 1997. — Vol. 387. — P. 123—139.
2. Analysis of DNA damage induced by Praziquantel in V-79 Chinese hamster fibroblasts and human blood cells using the single-cell gel electrophoresis assay / L.A. Herrera [et al.] // Teratog., Carcinogen., Mutagen. — 1998. — Vol. 18. — P. 41—47.

АКТИВНОСТЬ БИОРЕАГЕНТОВ В ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Иванов А.К.¹, Максимов Г.В.²,
Мукомолов С.Л.³, Титаренко О.Т.³,
Эсмирдяева Д.С.¹, Попов М.Ю.²

1. Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, г. Санкт-Петербург, Россия
2. Городской противотуберкулезный диспансер, г. Санкт-Петербург, Россия
3. НИИ ЭМ имени Пастера, г., Россия

В развитии туберкулеза и ВИЧ-инфекции ведущую роль играют иммунопатологические процессы, которые связаны с лимфоцитами и клетками макрофагально-моноцитарного ряда [1]. При развитии туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции отмечается выраженный экссудативный компонент воспаления [2]. Известные и применявшиеся ранее методы, такие, как поиск микобактерий туберкулеза и антител к ним в плевральной жидкости, оказываются несостоятельными [3]. Наибольшее значение для исследователей и в практической медицине имеет активность фермента аденозиндезаминазы (АДА), а в качестве маркера активности макрофагального звена и суммарного критерия клеточного иммунитета обсуждался вопрос определения неоптерина, продуцируемого стимулированными ИНФ-γ макрофагами [4, 5].

У 68 больных туберкулезом органов дыхания, проходивших лечение в Городском противотуберкулезном диспансере и имевших осложнение в виде экссудативного плеврита, проводилось исследование активности аденозиндезаминазы (АДА), из них у 22 определяли неоптерина (НЕО) в плевральной жидкости. При этом 39 пациентов составили первую группу, в которую вошли лица, страдающие туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Во вторую группу вошло 29 ВИЧ-негативных больных туберкулезом органов дыхания. Уровень активности аденозиндезаминазы (АДА) определен у всех больных, а уровень активности неоптерина у 22 больных первой группы и у 13 больных второй.

Активность АДА в плевральной жидкости больных референтной группы (РГ), состоящей из 30 лиц и страдающих нетуберкулезными заболеваниями, составила $18,6 \pm 2,45$ ед/л (Титаренко О.Т. с соавт.,

2010). В таблице №2 приведены данные, полученные у пациентов соматическими заболеваниями (референтная группа) и больных туберкулезом.

Проведенные исследования плевральной жидкости у 29 лиц только с туберкулезной этиологией процесса выявили значительное и достоверное повышение активности АДА до $77,8 \pm 3,66$ ед/л ($p < 0,001$). У больных с микст-инфекцией активность АДА также оставалась достоверно выше среднего уровня лиц РГ и составила $65,2 \pm 5,00$ ед/л ($p < 0,001$). В то же время установлено, что в сравнении с активностью АДА у больных второй группы имеет место достоверное снижение показателя ($p < 0,05$), то есть у больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией уровень активности АДА ниже, чем у ВИЧ-негативных больных туберкулезом, что вполне закономерно, так как лица страдающие ВИЧ-инфекцией имеют снижение иммунного статуса и других механизмов защиты.

Исследования по уровню активности НЕО выявили такое же достоверное увеличение его активности у больных туберкулезом до $31,9 \pm 8,73$ нмоль/л ($p < 0,03$), против среднего показателя $11,7 \pm 1,65$ нмоль/л больных РГ. Причем это увеличение активности НЕО было почти в 1,5 раза меньше по сравнению с активностью АДА, соответственно в 2,7 и 4,1 раза. В то же время у больных с микст-инфекцией отмечено нарастание активности НЕО в плевральной жидкости до $56,9 \pm 8,9$ нмоль/л и в этой подгруппе различия с показателями РГ достигли $p < 0,001$, а соотношение средних уровней активности АДА и НЕО с показателями активности этих ферментов у лиц из РГ стали в 3,5 и 4,8 раза выше. А по отношению к больным туберкулезом, уровень НЕО в плевральной жидкости выше в 1,78 раза.

Таким образом, исследованием активности аденозиндезаминазы выяснено, что имеется тенденция к снижению уровня активности этого фермента в плевральном экссудате у больных микст-инфекцией по сравнению с ВИЧ-негативными больными туберкулезом. По-видимому, это происходит ввиду нарушения иммунитета и уровень активности аденозиндезаминазы снижается, но сохраняется высоким по сравнению с референтной группой. В то же время активность неоптерина у больных с микст-инфекцией становится более высокой, так как макрофаги, продуцирующие неоптерин, остаются активными. Важно отметить, что уровень активности неоптерина даже значительно нарастает и этот факт можно использовать в диагностике специфической природы полисерозитов в отличии от другой их природы. Естественно, требуются даль-

Таблица 1 — Средние уровни активности аденозиндезаминазы и неоптерина в плевральной жидкости больных ТБ+ВИЧ-инфекция и больных ТБ

Группа больных	Аденозиндезаминаза (АДА, Ед/л)		Неоптерин (НЕО, нмоль/л)	
	n		n	
Референтная группа	30	$18,6 \pm 2,45$	30	$11,7 \pm 1,65$
Туберкулез и ВИЧ-инфекция	40	$65,2 \pm 5,00$	22	$56,9 \pm 8,9$
Туберкулез	29	$77,8 \pm 3,66$	13	$31,9 \pm 8,73$